

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 12 月 12 日 (12.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/098462 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, 31/4188, 31/426, 31/517,
C07D 239/91, 277/36, 491/107, A61P 25/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05253

(22) 国際出願日: 2002 年 5 月 30 日 (30.05.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-167263 2001 年 6 月 1 日 (01.06.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉本 泰樹
(YOSHIMOTO, Yasuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三
島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株

式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 品川 理佳
(SHINAGAWA, Rika) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三
島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 勝部 伸夫
(KATSUBE, Nobuo) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島
郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式
会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ
ル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

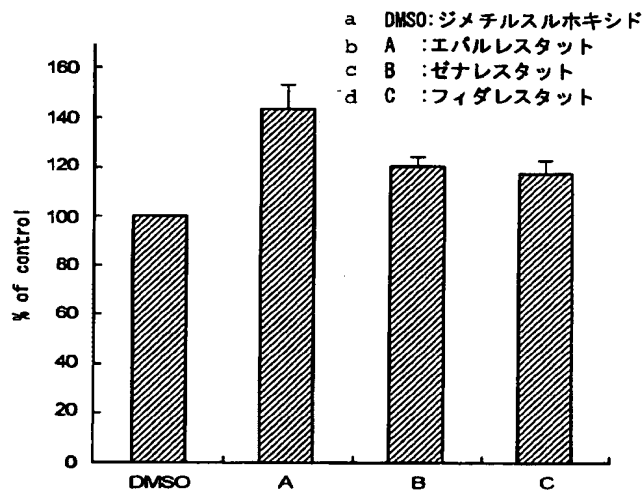
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特

[続葉有]

(54) Title: REMEDIES CONTAINING ALDOSE REDUCTASE INHIBITOR AS THE ACTIVE INGREDIENT FOR DEMYELINATING DISEASES OR DISEASES ASSOCIATED WITH DEMYELINATION

(54) 発明の名称: アルドース還元酵素阻害剤を有効成分とする脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患治療剤



a...DMSO: DIMETHYL SULFOXIDE
b...A: EPALRESTAT
c...B: ZENARESTAT
d...C: FIDARESTAT

(57) Abstract: Remedies and/or preventives containing an aldose reductase inhibitor as the active ingredient for demyelinating diseases or diseases associated with demyelination. Because of having an effect of promoting the differentiation of oligodendrocytes or Schwann cells forming medullary sheath, an aldose reductase inhibitor is used for treating or preventing demyelinating diseases or diseases associated with demyelination. It is also useful in nerve generation in transplantation, etc.

[続葉有]



許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約:

アルドース還元酵素阻害を有効成分とする脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患の治療および／または予防剤。

アルドース還元酵素阻害剤は、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトおよびシュワン細胞分化促進作用を有するため、脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患の治療および／または予防のために用いられる。さらに、移植手術における神経再生等にも有用である。

明 細 書

アルドース還元酵素阻害剤を有効成分とする脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患治療剤

5

技術分野

本発明は、アルドース還元酵素阻害剤を有効成分とする脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患の治療および／または予防剤に関する。

10 背景技術

脊椎動物の軸索に多重層を形成している髄鞘は、神経インパルスの跳躍伝導による効果的な神経伝導に寄与している。髄鞘は、中枢神経系ではオリゴデンドロサイト、末梢神経系ではシュワン細胞により形成される。

髄鞘の主要構成タンパクはミエリン塩基性タンパク（以下、MBPと略記
15 する。）である。一般にMBPの発現はオリゴデンドロサイトおよびシュワン細胞分化の指標とされている。すなわち、MBP発現促進作用を有することはオリゴデンドロサイトおよびシュワン細胞分化促進作用を有していると考えられる。

中枢神経伝導路が機能不全になる主たる原因の1つに神経の脱髄化がある。
20 その再髄鞘化に重要な役割を担っているのがオリゴデンドロサイトである。脱髄性の神経疾患の病変部位においては、髄鞘を形成している成熟オリゴデンドロサイトの細胞死ならびに未分化オリゴデンドロサイトの出現が認められている。

また、末梢神経における髄鞘損傷では、シュワン細胞の損傷による脱髄の
25 ために、神経伝導度が遅延することが知られている。これらのことから、未分化オリゴデンドロサイトまたはシュワン細胞の分化を促進し、髄鞘を再構

築することは、髄鞘形成不全または髄鞘の破壊を伴う疾患の治療および予防に有効であると考えられる。

髄鞘形成不全または髄鞘の破壊を伴う疾患とは、脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患である。

- 5 脱髄性疾患には、例えば多発性硬化症、白質ジストロフィー（異染性白質ジストロフィー、ペリツェウスーメルバッハ病 (Pelizaeus-Merzbacher disease)、副腎白質萎縮症 (adrenoleukodystrophy)、クラッベ (Krabbe) 病、カナバン (Canavan) 病、アレクサンダー (Alexander) 病等)、汎発性硬化症 (Schilder 病)、移行性硬化症、同心性硬化症、チャーコット・マリエートゥース
- 10 (Charcot-Marie-Tooth) 病、甲状腺機能低下症、アレルギー性・炎症性脱髄性疾患（脳炎（急性出血性白質脳炎等）、脊髄炎（急性播種性脳脊髄炎、視神経脊髄炎等）、ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎等）、ウイルス性脱髄性疾患（進行性多巣性白質脳症、ポリオ後症候群等）等がある。
- 15 また、脱髄を伴う疾患には、中毒症による脱髄を伴う疾患（重金属中毒、一酸化炭素中毒、ジフテリア中毒、尿毒症等）、欠乏症による脱髄を伴う疾患（ビタミン欠乏症等）、運動失調症などの遺伝性疾患、重症筋無力症、筋無力症候群、神経根疾患、神経叢疾患、外傷・職業環境などでの物理的刺激・心身症などに起因する種々の末梢／中枢の神経障害、神経障害性疼痛、神経
- 20 痛、痛覚過敏、虚血症候群、神経変性、病的な老化に付随する神経障害、アルツハイマー病・パーキンソン病等を含む神経症から起こる知覚不全（特に触覚過敏、喪失、鈍化）、神経機能障害（抗癌剤治療など疾病治療に伴う神経機能障害等）等がある。

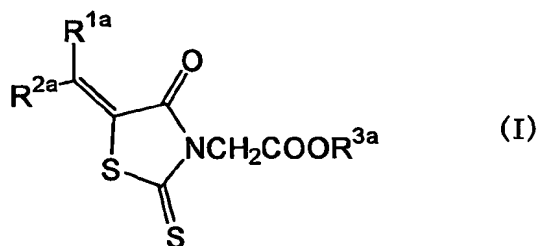
- 一方、アルドース還元酵素は、体内のアルドース、例えばグルコース、ガラクトースを対応するポリオール、例えばソルビトール、ガラクトールに
- 25 還元する酵素である。糖尿病患者等の糖過剰な状態において、この酵素の過

剰な働きによって生じたソルビトールやガラクトールが水晶体、末梢神経、腎臓等に蓄積され、その結果、網膜症、糖尿病性白内障、末梢神経障害、腎障害等の合併症が起こる。アルドース還元酵素阻害剤は、アルドース還元酵素を阻害することにより、慢性糖尿病の合併症の治療および予防に有効である

5 ことが知られている。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えば、以下のものが知られている。

特開昭 57-40478 号 (米国特許第 4,464,382 号および同第 4,831,045 号) には、一般式 (I)

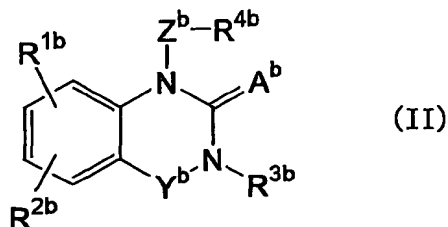


10 (各基の定義は、後記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物がアルドース還元酵素阻害作用を有し、慢性糖尿病の合併症、例えば循環器障害、腎障害、網膜症、糖尿病性白内障、神経障害、感染症等でアルドース還元酵素に起因する合併症として知られている神経痛の如き神経障害、網膜症、糖尿病性白内障、尿細管性腎臓病の如き腎障害の予防や治

15 療に有用であることが記載されている。

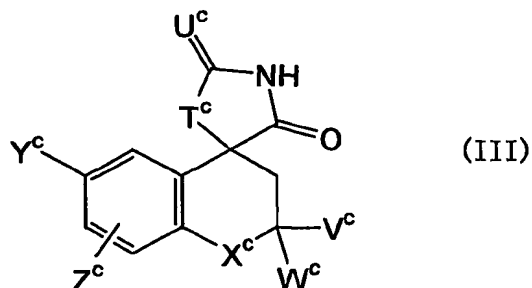
特開昭 62-96476 号 (米国特許第 4,734,419 号および同第 4,883,800 号) には、一般式 (II)



(各基の定義は、後記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物が、アルドース還元酵素阻害作用を有し、糖尿病合併症の治療に効果的であることが記載されている。

特開昭 61-200991 号 (米国特許第 4,740,517 号) には一般式 (III)



5

(各基の定義は、後記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物が、アルドース還元酵素阻害作用を有し、糖尿病合併症、例えば、糖尿病性白内障、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症の予防および治療に有効であることが記載されている。

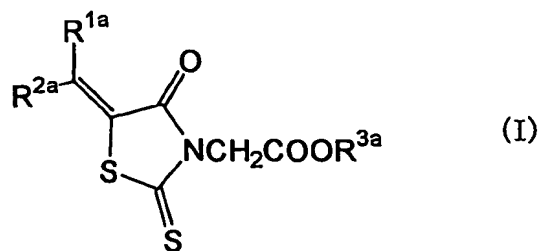
10

発明の開示

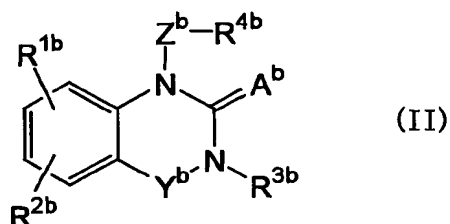
しかしながら、アルドース還元酵素阻害剤がオリゴデンドロサイトおよびシュワン細胞の分化促進作用を有することや、脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患に有用であることはこれまでに報告されていない。

15 前記の脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患の治療にはステロイド、インターフェロン、免疫抑制剤等が使用されているが、これらの作用は十分ではなく、副作用も強い。

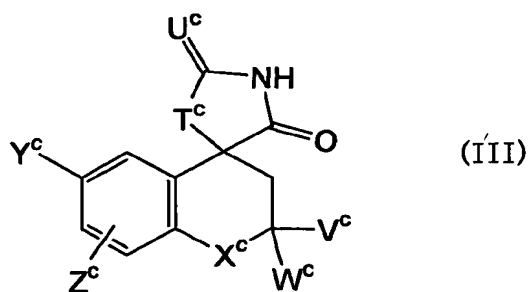
本発明者らは、脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患の根治治療薬の開発を目的として種々検討を行った結果、一般式 (I)



(各基の定義は、後記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (II)



5 (各基の定義は、後記と同じ意味を表わす。)、
または一般式 (III)



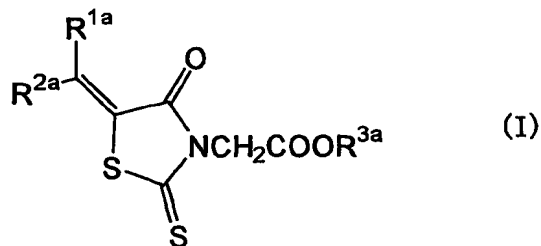
(各基の定義は、後記と同じ意味を表わす。)

で示されるアルドース還元酵素阻害剤が、意外にも細胞分化を促進する作用
10 を有していることを見出し、本発明を完成した。このことは、従来技術から
みて全く予期できないことであり、今回、本発明者らが実験により初めて確
認したことである。

すなわち、本発明はアルドース還元酵素阻害剤を有効成分とする脱髄性疾

患または脱髄を伴う疾患（ただし、糖尿病性末梢神経障害による脱髄疾患を除く。）の治療および／または予防剤である。

本発明で使用されるアルドース還元酵素阻害剤の具体例としては、一般式（I）



5

[式中、 R^{1a} と R^{2a} は、

1) R^{1a} および R^{2a} は、同じでも異なってもよく、それぞれ下記（1）～（10）から選択される少なくとも一つの置換基で置換されていてもよいフェニル基を表わすか：

- 10 (1) ハロゲン原子、
- (2) トリフルオロメチル基、
- (3) 水酸基、
- (4) ニトロ基、
- (5) カルボキシ基、
- 15 (6) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
- (7) 炭素数1～4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、
- (8) フェニル基、
- (9) 窒素、酸素および硫黄原子の少なくとも一つを含む複素環基（この複素環は、（a）ハロゲン原子、（b）トリフルオロメチル基、（c）フェニル基、（d）ニトロ基、（e）水酸基、（f）カルボキシ基、（g）炭素
- 20 数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、（h）炭素数1～4のアルキル、（j）炭素数1～4のアルコキシおよび（k）炭素数1～4

のアルキルチオ基から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい。)、

(10) 水酸基、フェニル基および前記の(9)に記載の複素環基から選択される少なくとも一つの基で置換された炭素数1~4のアルキル基;

- 5 2) R^{1a} が水素原子を表わし、かつ R^{2a} が下記(1)~(6)で示される基を表わすか:

(1) 少なくとも一個の炭素数1~4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数4~7のシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、

(2) アントリル基またはナフチル基、

- 10 (3) 下記(a)~(k):

(a) ハロゲン原子、

(b) トリフルオロメチル基、

(c) 水酸基、

(d) ニトロ基、

- 15 (e) カルボキシル基、

(f) 炭素数1~4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

(g) 炭素数1~4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、

(h) フェニル基、

- 20 (j) 窒素、酸素および硫黄原子の少なくとも一つを含む複素環基(この複素環は、(i) ハロゲン原子、(ii) トリフルオロメチル基、(iii) フェニル基、(iv) ニトロ基、(v) 水酸基、(vi) カルボキシル基、(vii) 炭素数1~4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(viii) 炭素数1~4のアルキル、(ix) 炭素数1~4のアルコキシおよび(x) 炭素数1~4のアルキルチオ基から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい。)、お

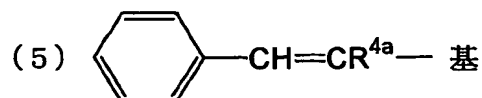
- 25 よび

(k) 水酸基、フェニル基および前記の(j)に記載の複素環基から選択さ

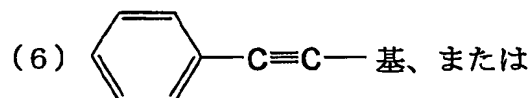
れる少なくとも一つの基で置換された炭素数 1～4 のアルキル基、
から選択される少なくとも一つの置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(4) 下記 (a) ～ (k) :

- (a) ハロゲン原子、
- 5 (b) トリフルオロメチル基、
- (c) フェニル基、
- (d) ニトロ基、
- (e) 水酸基、
- (f) カルボキシ基、
- 10 (g) 炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
- (h) 炭素数 1～4 のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、
- (j) オキシ基、および
- (k) 水酸基、フェニル基または前記 (3) 中の (j) に記載の複素環基で置換されている炭素数 1～4 のアルキル基、
- 15 から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい、窒素、酸素および硫黄原子から選択される原子を少なくとも一つ含む複素環基、



(基中、 R^{4a} は水素原子、または炭素数 1～4 のアルキル基を表わす。)、

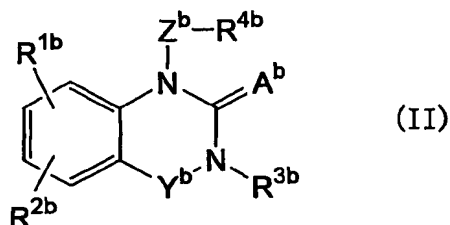


- 20 3) R^{1a} と R^{2a} が一緒になってテトラメチレンまたはペンタメチレン基を表わし、

R^{3a} は、

- (1) 水素原子、
- (2) 炭素数 1～12 のアルキル基、

- (3) 炭素数7～13のアラルキル基、
- (4) 少なくとも1つの炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数4～7のシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基、または
- (5) 下記(a)～(k)：
- 5 (a) ハロゲン原子、
- (b) トリフルオロメチル基、
- (c) 水酸基、
- (d) ニトロ基、
- (e) カルボキシル基、
- 10 (f) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
- (g) 炭素数1～4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、
- (h) フェニル基、
- (j) 窒素、酸素および硫黄原子の少なくとも一つを含む複素環基（この複素環は、(i) ハロゲン原子、(ii) トリフルオロメチル基、(iii) フェニル基、
- 15 (iv) ニトロ基、(v) 水酸基、(vi) カルボキシル基、(vii) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(viii) 炭素数1～4のアルキル、(ix) 炭素数1～4のアルコキシおよび(x) 炭素数1～4のアルキルチオ基から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい。）、および
- 20 (k) 水酸基、フェニル基または前記(j)に記載の複素環基で置換されている炭素数1～4のアルキル基、
- から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよいフェニル基を表わす。]
- で示されるロダニン誘導体、または R^{3a} が水素原子を表わすときにはその酸
- 25 の非毒性塩、
- 一般式(II)



[式中、 R^{1b} および R^{2b} は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシまたはハロ（低級）アルキルを表わし、

- R^{3b} は、（１）置換されていてもよいアリール基もしくはアル（低級）アルキル基、または（２）複素環（低級）アルキル基を表わし、

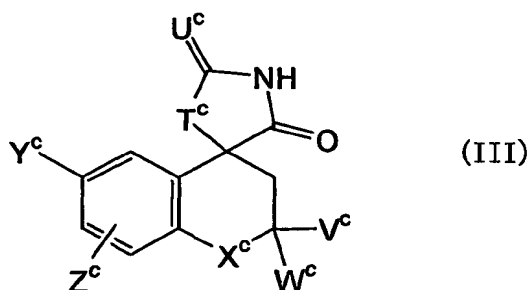
R^{4b} はカルボキシルまたは保護されたカルボキシル基を表わし、

A^b は酸素原子または硫黄原子を表わし、

Y^b はカルボニル、チオカルボニルまたはスルホニル基を表わし、

Z^b は低級アルキレン基を表わす。]

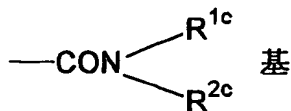
- 10 で示されるキナゾリン誘導体またはその塩、および一般式 (III)



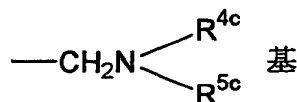
[式中、 T^c は硫黄原子またはNH基を表わし、

U^c は酸素原子、硫黄原子またはイミノ基を表わし、

- 15 V^c および W^c は、一方が水素原子、ハロゲンメチル基、1H-テトラゾール-5-イル基、 $-COOR^c$ 基（基中、 R^c は水素原子、アルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 基（ n は1～113の整数である。）、または置換フェニル基を表わす）、



- (基中、 R^{1c} および R^{2c} は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、アルキル基、 $\text{—(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{CH}_3$ 基 (n は1~113の整数) または置換フェニル基を表わすか、または R^{1c} と R^{2c} が一緒になって、かつ窒素または酸素原子と共に複素環を形成する。)、 $\text{—CH}_2\text{OR}^{3c}$ 基 (基中、 R^{3c} は水素原子またはアルキル基である。)、または



- (基中、 R^{4c} および R^{5c} は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子またはアルキル基を表わす。) を表わし、
- 10 V^c および W^c の他方は水素原子またはアルキル基を表わし、
 X^c は酸素原子または硫黄原子を表わし、
 Y^c および Z^c は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基またはアルキルチオ基を表わす。
- 但し、 T^c がNH基で、かつ U^c が酸素原子であるときには、 V^c および W^c の一方が水素原子で他方が水素原子またはアルキル基である場合を除く。]
- 15 で示されるスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物またはその塩が挙げられる。

- 本発明で脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患の治療および/または予防のために用いられる、より好ましい化合物は、一般式 (I) に含まれる (E, E) -5-(2-メチル-3-フェニル-2-プロペニリデン)-4-オキソ-2-チオキソ-3-チアゾリジン酢酸 (一般名: エパルレスタット)、
- 20 一般式 (II) に含まれる 2-[3-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-7-クロロ-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-1-イル] 酢酸 (一般名: ゼナレスタット) および

一般式 (III) に含まれる (2S, 4S) - 6 - フルオロ - 2', 5' - ジオキソスピロ [3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1 - ベンゾピラン - 4, 4' - イミダゾリジン] - 2 - カルボキサミド (一般名: フィダレスタット) である。

本発明でいう髄鞘形成不全または髄鞘の破壊を伴う疾患とは、脱髄性疾患
5 または脱髄を伴う疾患を指す。脱髄性疾患には、例えば多発性硬化症、白質ジストロフィー (異染性白質ジストロフィー、ペリツェウスーメルバッハ病 (Pelizaeus-Merzbacher disease)、副腎白質萎縮症 (adrenoleukodystrophy)、クラッベ (Krabbe) 病、カナバン (Canavan) 病、アレクサンダー (Alexander) 病等)、汎発性硬化症 (Schilder 病)、移行性硬化症、同心性硬化症、チャー
10 コットーマリエートゥース (Charcot-Marie-Tooth) 病、甲状腺機能低下症、アレルギー性・炎症性脱髄性疾患 (脳炎 (急性出血性白質脳炎等)、脊髄炎 (急性播種性脳脊髄炎、視神経脊髄炎等)、ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎等)、ウイルス性脱髄性疾患 (進行性多巣性白質脳症、ポリオ後症候群等) 等がある。また、脱髄を伴う疾患には、中毒症による脱髄
15 を伴う疾患 (重金属中毒、一酸化炭素中毒、ジフテリア中毒、尿毒症等)、欠乏症による脱髄を伴う疾患 (ビタミン欠乏症等)、運動失調症などの遺伝性疾患、重症筋無力症、筋無力症候群、神経根疾患、神経叢疾患、外傷・職業環境などでの物理的刺激・心身症などに起因する種々の末梢/中枢の神経障害、神経障害性疼痛、神経痛、痛覚過敏、虚血症候群、神経変性、病的な
20 老化に付随する神経障害、アルツハイマー病・パーキンソン病等を含む神経症から起こる知覚不全 (特に触覚過敏、喪失、鈍化)、神経機能障害 (抗癌剤治療など疾病治療に伴う神経機能障害等) 等がある。ただし、糖尿病性末梢神経障害による脱髄疾患は除外される。

一般式 (I)、(II) および (III) で示される化合物は、各々、特開昭 57-
25 40478 号 (米国特許第 4,464,382 号および同第 4,831,045 号)、特開昭 62-96476 号 (米国特許第 4,734,419 号および同第 4,883,800 号)、特開昭 61-200991 号 (米

国特許第 4,740,517 号) に記載されている。

[本化合物の薬理活性]

一般式 (I)、(II) および (III) で示される化合物は、後述するようにオリゴデンドロサイトおよびシュワン細胞の分化促進作用を有しており、その
5 ため上記の疾患の治療および／または予防に有用である。

[毒性]

本化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。例えば、ラットを用いた経口投与では、エ
10 パルレスタットの LD 50 値は、5600mg/kg であった。

産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

本発明に用いられるアルドース還元酵素阻害剤は、オリゴデンドロサイト
およびシュワン細胞の分化促進作用を有するため、脱髄性疾患または脱髄を
15 伴う疾患、例えば多発性硬化症、白質ジストロフィー（異染性白質ジストロ
フィー、ペリツェウスーメルバッハ病 (Pelizaeus-Merzbacher disease)、副腎
白質萎縮症 (adrenoleukodystrophy)、クラッベ (Krabbe) 病、カナバン (Canavan)
病、アレクサンダー (Alexander) 病等)、汎発性硬化症 (Schilder 病)、移行
性硬化症、同心性硬化症、チャーコット・マリエートゥース (Charcot-Marie-
20 Tooth) 病、甲状腺機能低下症、アレルギー性・炎症性脱髄性疾患（脳炎（急
性出血性白質脳炎等）、脊髄炎（急性播種性脳脊髄炎、視神経脊髄炎等）、
ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎等）、ウイルス性脱髄
性疾患（進行性多巣性白質脳症、ポリオ後症候群等）、中毒症による脱髄を
伴う疾患（重金属中毒、一酸化炭素中毒、ジフテリア中毒、尿毒症等）、欠
25 乏症による脱髄を伴う疾患（ビタミン欠乏症等）、運動失調症などの遺伝性
疾患、重症筋無力症、筋無力症候群、神経根疾患、神経叢疾患、外傷・職業

- 環境などでの物理的刺激・心身症などに起因する種々の末梢／中枢の神経障害、神経障害性疼痛、神経痛、痛覚過敏、虚血症候群、神経変性、病的な老化に付随する神経障害、アルツハイマー病・パーキンソン病等を含む神経症から起こる知覚不全（特に触覚過敏、喪失、鈍化）、神経機能障害（抗癌剤治療など疾病治療に伴う神経機能障害等）等の治療および／または予防のために用いられる。さらに、移植手術における神経再生等にも有用である。

本発明で用いるアルドース還元酵素阻害剤は、

- 1) 該阻害剤の脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
 - 10 2) 該阻害剤の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
 - 3) 該阻害剤の副作用の軽減
- のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- アルドース還元酵素阻害剤と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する
- 15 形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、アルドース還元酵素阻害剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、アルドース還元酵素阻害剤を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

- 20 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、アルドース還元酵素阻害剤の脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- 例えば、アルドース還元酵素阻害剤の多発性硬化症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例え
- 25 ば、ステロイド剤、インターフェロン、免疫抑制剤等が挙げられる。

例えば、アルドース還元酵素阻害剤のアルツハイマー病に対する予防およ

び／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ニコチン受容体調節剤、脳循環代謝改善薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、ビタミンE等が挙げられる。

- 例えば、アルドース還元酵素阻害剤の神経変性疾患に対する予防および／
- 5 または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗てんかん薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、アストロサイト機能改善剤、神経栄養因子等が挙げられる。

- ステロイド剤としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、
- 10 ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブ
- 15 ロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

- 内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒ
- 20 ドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢
- 25 酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメ

タゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

- 吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、
- 5 ト、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

免疫抑制薬としては、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロホスファミドなどが挙げられる。

- 10 アセチルコリンエステラーゼ阻害剤としては、例えば、塩酸ドネベジル、TAK-147等が挙げられる。

- 脳循環代謝改善薬としては、例えば、脳血管拡張剤、脳代謝賦活剤、血液性状改善剤等が挙げられ、具体的には、イデベノン、ホパンテン酸カルシウム、塩酸アマンタジン、塩酸メクロフェノキサート、メシル酸ジヒドロエル
- 15 ゴトキシン、塩酸ピリチオキシン、γ-アミノ酪酸、塩酸ピフェメラン、マレイン酸リスリド、塩酸インデロキサジン、ニセルゴリン、プロペントフィリン等が挙げられる。

モノアミンオキシダーゼ阻害剤としては、塩酸サフラジンが挙げられる。

- 抗てんかん薬としては、フェノバルビタール、メホバルビタール、メタル
- 20 ビタール、プリミドン、フェニトイン、エトトイン、トリメタジオン、エトスクシミド、アセチルフェネトライド、カルバマゼピン、アセタゾラミド、ジアゼパム、バルプロ酸ナトリウム等が挙げられる。

アストロサイト機能改善剤としては、ONO-2506等が挙げられる。

神経栄養因子としては、ABS-205等が挙げられる。

- 25 一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。
他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、アルドース還元酵素阻害剤による、脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

- 5 本発明に用いられるアルドース還元酵素阻害剤を上記疾患の治療および／または予防のために用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、
- 10 1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、
- 15 上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

- 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル
- 20 が含まれる。

- このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（線維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、
- 25

安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆して

5 いてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤

10 は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつ

15 またはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、

20 懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性

25 物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

図面の簡単な説明

図 1 は、混合グリア細胞（オリゴデンドロサイト）におけるアルドース還元酵素阻害剤の MB P 発現促進作用を示す。

10 図 2 は、シュワン細胞におけるアルドース還元酵素阻害剤の MB P 発現促進作用を示す。

図 3 は、自己免疫性神経炎に対するアルドース還元酵素阻害剤の効果を示す。

15 発明を実施するための最良の形態

アルドース還元酵素阻害化合物が、オリゴデンドロサイトおよびシュワン細胞分化促進作用を有することは、以下の実験によって確認された。

実施例 1：MB P 陽性細胞数測定

20 1) 混合グリア細胞（オリゴデンドロサイト）の調製

混合グリアを生後 1～2 日の新生仔ウイスター系ラットの大脳皮質より調製した。すなわち、新生仔を断頭後、脳を摘出し、髄膜を完全に剥ぎ、大脳皮質を摘出した。次に大脳皮質をフロスト付きスライドグラスですり碎いた後、直径 70 μ m のセルストレイナーに通して細胞を単離した。単離した細胞は、血清含有培地（高グルコースダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）
25 に 10% ウシ胎児血清、4 mmol/L の L-グルタミン、100 U/mL

ペニシリンおよび100 mg/mLのストレプトマイシンを添加した培地に懸濁した後、162 cm²のプラスチックフラスコ（1フラスコ当たり2匹分）に播種した。

7～10日間培養した後（細胞がコンフルエントに達した後）、トリプシン／エチレンジアミン四酢酸（EDTA）により培養細胞を剥離した。剥離した細胞はDMEM 10% FBS培地に懸濁し、96ウェルポリリジンコートプレートに3×10⁴ cells/well/180 μLの濃度で播種した。播種した細胞は、37℃、5% CO₂下で培養を行い、細胞のプレートへの接着を確認した後（1～2時間）、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解された
10 エパルレスタット（以下、化合物Aと略記することがある。）、ゼナレスタット（以下、化合物Bと略記することがある。）、フィダレスタット（以下、化合物Cと略記することがある。）を10 μmol/L（DMSOの最終濃度は0.3%）の濃度で添加した。化合物添加後、細胞を37℃、5% CO₂下で3日間培養を行った。培養終了後、ミエリン塩基性タンパク（MBP）抗
15 体を用いMBPの染色を行い、顕微鏡下で陽性細胞数の計測を行った。

2) ラット脊髄後根神経節を用いたシュワン細胞調製

新生仔ウイスター系ラットより脊髄後根神経節（以下、DRGと略す。）を摘出し、2匹あたり、0.25%コラゲナーゼ（3 mL）で37℃下、30分間処理し、1 μL DNase I 含有トリプシン／EDTA（3 mL）で懸濁し、3
20 7℃下、15分間処理することにより細胞を分散させた。次に、等量のDMEM／10% FBS培地でトリプシンを不活化し、細胞を洗浄した。DMEM／10% FBSに懸濁し、ポリリジンコートされた10 cmディッシュに播種した。37℃で5時間培養の後、300 ng/mL 神経成長因子（以下、NGFと略す。）を含むDMEM／B-27培地に交換し、37℃で1日間
25 培養を行った。

次に、Ara-C（最終濃度1 μmol/L）を添加し、3日間培養の後、

DMEM/10%FBS (300 ng/mL NGF、2 μ mol/L フォルスコリン含有) 培地に交換し、DMSOに溶解されたエパルレスタット (化合物A)、ゼナレスタット (化合物B) およびフィダレスタット (化合物C) を10 μ mol/L (DMSOの最終濃度は0.3%) の濃度で添加した。化合物添加後、細胞を37℃、5%CO₂下で4～6日間培養を行った。培養終了後、MBP抗体を用いMBPの染色を行い、顕微鏡下で陽性細胞数の計測を行った。

3) MBP染色およびMBP陽性細胞数測定

[方法]

10 化合物処理を行った混合グリア細胞 (37℃、5%CO₂、3日間培養) およびシュワン細胞 (37℃、5%CO₂、4～6日間培養) に37%ホルムアルデヒドを20 μ L/well 添加し、室温で10分間放置することにより、細胞固定を行った。

固定終了後、PBS (－) で各ウェルを1回洗浄後、蒸留水で10倍希釈した過酸化水素水 (最終濃度3%) を、50 μ L/well 添加し、室温で5分間処理した。処理後、PBS (－) で各ウェルを1回洗浄後、ブロッキングバッファーを50 μ L/well 添加し、室温で10分間放置した。ブロッキングバッファーを除去し、10%ブロッケーズ (0.05% Tween20/PBS (－)) により50倍希釈した抗MBPを50 μ L/well 添加し、37℃で1時間インキュベートした。

1次抗体処理後、ウェルをPBS (－) で2回洗浄を行い、ビオチン化2次抗体を50 μ L/well 添加し、37℃で1時間インキュベートした。2次抗体処理後、ウェルをPBS (－) で2回洗浄を行い、ストレプトアビジン-HRP (50 μ L/well) を添加し、37℃で15分間インキュベートした。処理後、0.05% Tween20/PBS (－) で各ウェルを4回洗浄した後、3-アミノ-9-エチルカルバゾールにより細胞染色を行い、陽性細胞数の計測を

行った。陰性対象であるDMSOの値を100%とし、それぞれの化合物を添加したときのMBP陽性細胞数を規格化した。

〔結果〕

- 混合グリア細胞（オリゴデンドロサイト）およびシュワン細胞において、
- 5 細胞分化促進作用の指標であるMBP陽性細胞数を測定した。陰性対照であるDMSO添加時と比較して、化合物A、BおよびC添加時には、MBP陽性細胞の増加が見られた。結果を図1（混合グリア細胞（オリゴデンドロサイト））および図2（シュワン細胞）に示す。この結果から、化合物A、BおよびCは、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトおよびシュワン細胞分化
- 10 促進作用を有していることが確認された。

実施例2：ラットの実験的自己免疫性神経炎に対する効果

〔方法〕

- P2₅₃₋₇₈ペプチド（ウシP2タンパクのアミノ酸配列のうち53～78に
- 15 相当）を抗原として0.5mg/mL溶液または、対照群にあたるPBSに、フロインド（Freund）の完全アジュバント（2mg/mL M. tuberculosisH37Ra死菌含有）を等量混合してエマルジョンを調製した。抗原エマルジョンを、エーテル麻酔下、Lewis系雄性ラットの右後肢足蹠部に、200μL/ラットにて単回皮下投与することにより感作した。陰性対照（0.5% カルボキシメチルセルロース）、化合物A（150mg/kg）はEAN誘導の翌日から、1日2回経口投与し、自己免疫性神経炎（EANと略記する。）症状をスコア化して下記の基準で評価した。
- 20

- 評価方法：P2₅₃₋₇₈ペプチド感作後のEAN症状を以下の基準により評価をし点数を累積的に加算して、スコアとした。なお、死亡した場合はスコア
- 25 を8点とした。

症状なし : 0点

- 尾弛緩 : 1 点
 後肢の不完全麻痺 : 1 点
 後肢の完全麻痺 : 2 点
 前肢の不完全麻痺 : 1 点
 5 前肢の完全麻痺 : 2 点
 死亡 : 8 点

評価ポイント：病態スコアリングは、感作日（0 日）から感作 2 4 日後まで一定した時刻で毎日行った。

- 検定：陰性対照に対してウィルコクソン・ランク・サム・テスト（wilcoxon
 10 rank sum test）にて検定した（* $p < 0.05$ ）。

〔結果〕

- EANモデルは、脱髄性疾患の一般的なモデルとして知られている。ラット
 EANモデルにおいて化合物Aを連続経口投与したところ、陰性対照投与
 群と比較して症状緩和が見られた。結果を図3に示す。この結果から、化合
 15 物Aは脱髄性疾患に有効であることが示唆された。

製剤例 1：

以下の各成分を常法により混合した後、打錠して一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- 20 ・エパールスタット 5.0 g
 ・カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤） 0.2 g
 ・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤） 0.1 g
 ・微結晶セルロース 4.7 g

25 製剤例 2：

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 mL

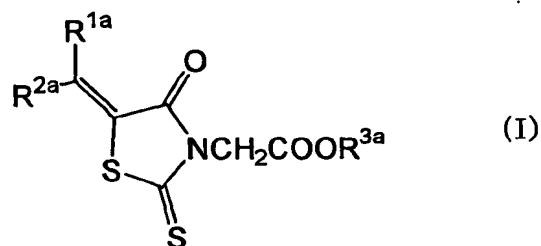
ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

- | | |
|------------|--------------|
| ・エパールレスタット | 5.0 g |
| ・マンニトール | 20 g |
| 5 ・蒸留水 | 500 mL |

請 求 の 範 囲

1. アルドース還元酵素阻害剤を有効成分とする脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患（ただし、糖尿病性末梢神経障害による脱髄疾患を除く。）の治療
5 および／または予防剤。

2. アルドース還元酵素阻害剤が、一般式（I）



〔式中、 R^{1a} と R^{2a} は、

- 10 1) R^{1a} および R^{2a} は、同じでも異なってもよく、それぞれ下記（1）～（10）から選択される少なくとも一つの置換基で置換されていてもよいフェニル基を表わすか：
- （1）ハロゲン原子、
 - （2）トリフルオロメチル基、
 - 15 （3）水酸基、
 - （4）ニトロ基、
 - （5）カルボキシ基、
 - （6）炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
 - （7）炭素数1～4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、
 - 20 （8）フェニル基、
 - （9）窒素、酸素および硫黄原子の少なくとも一つを含む複素環基（この複素環は、（a）ハロゲン原子、（b）トリフルオロメチル基、（c）フェニ

- ル基、(d) ニトロ基、(e) 水酸基、(f) カルボキシル基、(g) 炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(h) 炭素数 1～4 のアルキル、(j) 炭素数 1～4 のアルコキシおよび (k) 炭素数 1～4 のアルキルチオ基から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい。)、
- (10) 水酸基、フェニル基および前記の (9) に記載の複素環基から選択される少なくとも一つの基で置換された炭素数 1～4 のアルキル基；
- 2) R^{1a} が水素原子を表わし、かつ R^{2a} が下記 (1)～(6) で示される基を表わすか：
- 10 (1) 少なくとも一個の炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 4～7 のシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、
- (2) アントリル基またはナフチル基、
- (3) 下記 (a)～(k)：
- (a) ハロゲン原子、
- 15 (b) トリフルオロメチル基、
- (c) 水酸基、
- (d) ニトロ基、
- (e) カルボキシル基、
- (f) 炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
- 20 (g) 炭素数 1～4 のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、
- (h) フェニル基、
- (j) 窒素、酸素および硫黄原子の少なくとも一つを含む複素環基（この複素環は、(i) ハロゲン原子、(ii) トリフルオロメチル基、(iii) フェニル基、
- (iv) ニトロ基、(v) 水酸基、(vi) カルボキシル基、(vii) 炭素数 1～4
- 25 のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(viii) 炭素数 1～4 のアルキル、(ix) 炭素数 1～4 のアルコキシおよび (x) 炭素数 1～4 のアルキル

チオ基から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい。) および

(k) 水酸基、フェニル基および前記の (j) に記載の複素環基から選択される少なくとも一つの基で置換された炭素数 1~4 のアルキル基、

5 から選択される少なくとも一つの置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(4) 下記 (a) ~ (k) :

(a) ハロゲン原子、

(b) トリフルオロメチル基、

(c) フェニル基、

10 (d) ニトロ基、

(e) 水酸基、

(f) カルボキシル基、


(g) 炭素数 1~4 のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

(h) 炭素数 1~4 のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、


15 (j) オキソ基、および

(k) 水酸基、フェニル基または前記 (3) 中の (j) に記載の複素環基で置換されている炭素数 1~4 のアルキル基、

から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい、窒素、酸素および硫黄原子から選択される原子を少なくとも一つ含む複素環基、

20 (5)  $\text{CH}=\text{CR}^{4a}$ — 基

(基中、 R^{4a} は水素原子、または炭素数 1~4 のアルキル基を表わす。)、

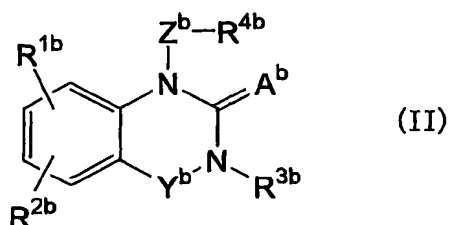
(6)  $\text{C}\equiv\text{C}$ — 基、または

3) R^{1a} と R^{2a} が一緒になってテトラメチレンまたはペンタメチレン基を表わし、

- R^{3a}は、
- (1) 水素原子、
 - (2) 炭素数1～12のアルキル基、
 - (3) 炭素数7～13のアラルキル基、
- 5 (4) 少なくとも1つの炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数4～7のシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基、または
- (5) 下記(a)～(k)：
- (a) ハロゲン原子、
 - (b) トリフルオロメチル基、
- 10 (c) 水酸基、
- (d) ニトロ基、
 - (e) カルボキシル基、
 - (f) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
 - (g) 炭素数1～4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、
- 15 (h) フェニル基、
- (j) 窒素、酸素および硫黄原子の少なくとも一つを含む複素環基（この複素環は、(i) ハロゲン原子、(ii) トリフルオロメチル基、(iii) フェニル基、
- (iv) ニトロ基、(v) 水酸基、(vi) カルボキシル基、(vii) 炭素数1～4
- 20 キル、(ix) 炭素数1～4のアルコキシおよび(x) 炭素数1～4のアルキルチオ基から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい。）、および
- (k) 水酸基、フェニル基または前記(j)に記載の複素環基で置換されている炭素数1～4のアルキル基、
- 25 から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよいフェニル基を表わす。]

で示されるロダニン誘導体、または R^{3a} が水素原子を表わすときには、その酸の非毒性塩である請求の範囲 1 記載の脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患治療および／または予防剤。

5 3. アルドース還元酵素阻害剤が、一般式 (II)



[式中、 R^{1b} および R^{2b} は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシまたはハロ（低級）アルキル基を表わし、

10 R^{3b} は、(1) 置換されていてもよいアリール基もしくはアル（低級）アルキル基、または(2) 複素環（低級）アルキル基を表わし、

R^{4b} はカルボキシルまたは保護されたカルボキシル基を表わし、

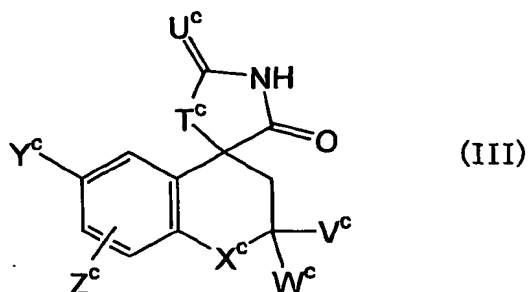
A^b は酸素原子または硫黄原子を表わし、

Y^b はカルボニル、チオカルボニルまたはスルホニル基を表わし、

Z^b は低級アルキレン基を表わす。]

15 で示されるキナゾリン誘導体またはその塩である請求の範囲 1 記載の脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患の治療および／または予防剤。

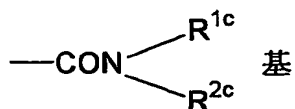
4. アルドース還元酵素阻害剤が、一般式 (III)



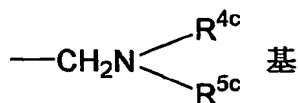
[式中、 T^c は硫黄原子またはNH基を表わし、

U^c は酸素原子、硫黄原子またはイミノ基を表わし、

- V^c および W^c は、一方が水素原子、ハロゲンメチル基、1H-テトラゾール-5-イル基、 $-COOR^c$ 基（基中、 R^c は水素原子、アルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 基（ n は1~113の整数である。）、または置換フェニル基を表わす）、



- （基中、 R^{1c} および R^{2c} は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、アルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 基（ n は1~113の整数）または置換フェニル基を表わすか、または R^{1c} と R^{2c} が一緒になって、かつ窒素または酸素原子と共に複素環を形成する。）、 $-CH_2OR^{3c}$ 基（基中、 R^{3c} は水素原子またはアルキル基である。）、または



- （基中、 R^{4c} および R^{5c} は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子またはアルキル基を表わす。）を表わし、

V^c および W^c の他方は水素原子またはアルキル基を表わし、

X^c は酸素原子または硫黄原子を表わし、

Y°およびZ°は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基またはアルキルチオ基を表わす。

但し、T°がNH基で、かつU°が酸素原子であるときには、V°およびW°の一方が水素原子で他方が水素原子またはアルキル基である場合を除く。]

- 5 5 示されるスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物またはその塩である請求の範囲1記載の脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患治療および/または予防剤。

5. アルドース還元酵素阻害剤が、(E, E)-5-(2-メチル-3-フェニル-2-プロペニリデン)-4-オキソ-2-チオキソ-3-チアゾリジン酢酸である請求の範囲2に記載の脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患治療および/または予防剤。
- 10

6. アルドース還元酵素阻害剤が、2-[3-(4-プロモ-2-フルオロベンジル)-7-クロロ-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-1-イル]酢酸である請求の範囲3に記載の脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患治療および/または予防剤。
- 15

7. アルドース還元酵素阻害剤が、(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドである請求の範囲4に記載の脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患治療および/または予防剤。
- 20

8. 脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患が、多発性硬化症、白質ジストロフィー（異染性白質ジストロフィー、ペリツェウス-メルバッハ病 (Pelizaeus-Merzbacher disease)、副腎白質萎縮症 (adrenoleukodystrophy)、クラッベ (Krabbe) 病、カナバン (Canavan) 病、アレクサンダー (Alexander) 病)、汎発性硬化
- 25

- 症（Schilder 病）、移行性硬化症、同心性硬化症、チャーコット・マリエート
ウス（Charcot-Marie-Tooth）病、甲状腺機能低下症、アレルギー性・炎症性
脱髄性疾患（脳炎（急性出血性白質脳炎）、脊髄炎（急性播種性脳脊髄炎、
視神経脊髄炎）、ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）、
- 5 ウイルス性脱髄性疾患（進行性多巣性白質脳症、ポリオ後症候群）、中毒症
による脱髄を伴う疾患（重金属中毒、一酸化炭素中毒、ジフテリア中毒、尿
毒症）、欠乏症による脱髄を伴う疾患（ビタミン欠乏症）、遺伝性疾患（運
動失調症）、重症筋無力症、筋無力症候群、神経根疾患、神経叢疾患、末梢
／中枢の神経障害、神経障害性疼痛、神経痛、痛覚過敏、虚血症候群、神経
- 10 変性、病的な老化に付随する神経障害、アルツハイマー病・パーキンソン病
を含む神経症から起こる知覚不全（特に触覚過敏、喪失、鈍化）、神経機能
障害（疾病治療に伴う神経機能障害）、移植手術における神経再生である請
求の範囲 1 記載の脱髄性疾患または脱髄を伴う疾患の治療および／または予
防剤。

図 1

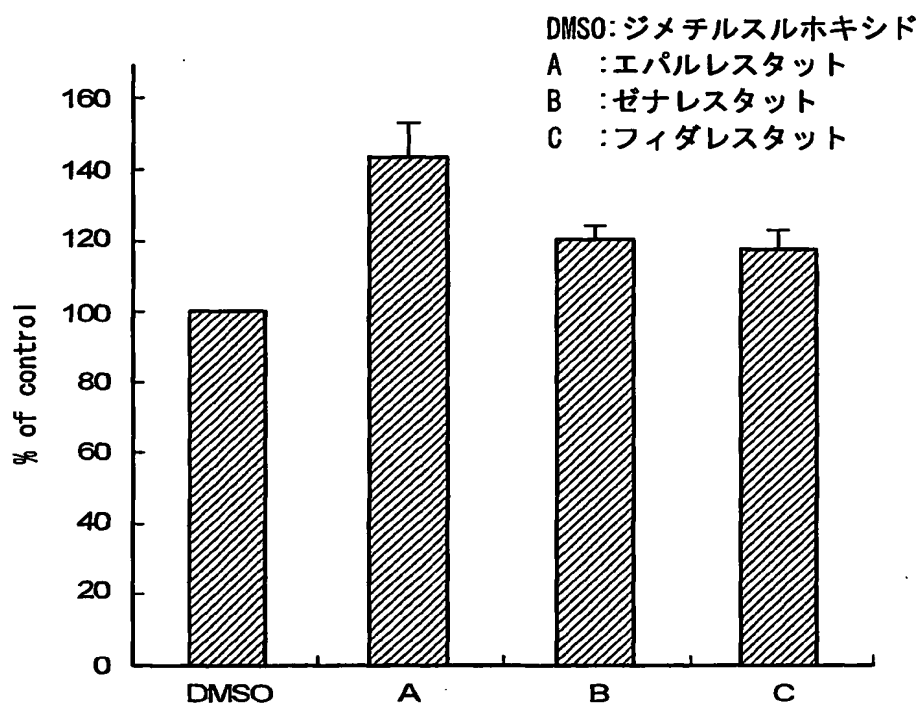


図 2

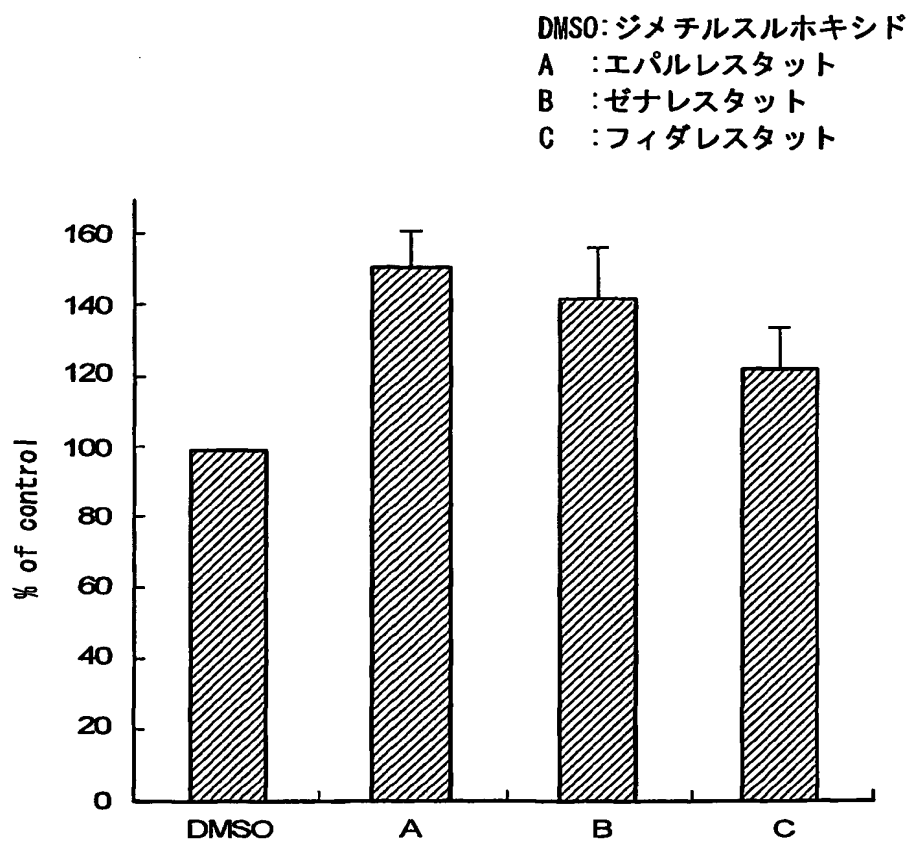


図 3

